FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE

n° 516

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITE)

PAR

Fereydoun DAVATCHI
né le 8 avril 1939 à Teheran (Iran)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CALCINOSES

PRESENTATION DE TROIS NOUVEAUX CAS.

Président : Mr. F. DELBARRE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1967

THÈSE n°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'UNIVERSITE)

PAR

Fereydoun DAVATCHI
né le 8 avril 1939 à Teheran (Iran)

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES CALCINOSES

PRESENTATION DE TROIS NOUVEAUX CAS.

Président : Mr. F. DELBARRE, Professeur

ÉDITIONS A.G.E.M.P. 40 RUE PASCAL PARIS

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

15/1/1967

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Alajouanine (T.), Bénard (H.), Bernard (E.), Binet (L.), Bulliard (H.), Cathala (J.), Chabrol (E.), Chailley-Bert (P.), Cheymol (J.), Debré (R.), Fey (B.), Galliard (H.), Gaudart d'Allaines (F. de), Gennes (L. de), Giroud (A.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Laroche (G.), Lavier (G.), Lelong (M.), Lévy (Mlle J.), Lévy-Solal (E.), Lian (C.), Marchal (G.), Mathieu (P.), Monod (R.), Moreau (R.), Moulonguet (P.), Pasteur Vallery-Radot, Petit-Dutaillis (D.), Piédelièvre (R.), Quénu (J.), Renard (G.), Senèque (J.), Strohl (A.), Tanon (L.), Verne (J.).

DOYEN . . . . . Georges BROUET.
1er ASSESSEUR . . . . . Daniel BARGETON
2e ASSESSEUR . . . . . Jean GOSSET

I. — PROFESSEURS

1° CHAIRES DE SCIENCES FONDAMENTALES

a) Professeurs titulaires :

	MM.
Anatomie	DELMAS (A.)
—	HUARD (P.)
Anatomie et cytologie pathologiques	DELARUE (J.)
Anesthésiologie	VOURC'H (G.)
Bactériologie et virologie	TOURNIER (P.)
Biochimie médicale	JAYLE (M.-F.)
—	POLONOVSKI (J.)
—	DESGREZ (P.)
Biologie appliquée à l'Education physique et aux Sports	MALMEJAC (J.)
Biologie médicale	FAUVERT (R.)
Biophysique médicale	BUGNARD (L.)
—	DOGNON (A.)
—	DJOURNO (A.)
Cancérologie expérimentale	MATHÉ (G.)
Chimie pathologique	SCHAPIRA (G.)
Génétique fondamentale	LEJEUNE (J.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	COURY (Ch.)
Histologie et Embryologie	TUCHMANN-DUPLESSIS (H.)
— —	COUJARD (R.)
Hygiène et médecine préventive	BOYER (J.)
Médecine du Travail	DESOILLE (H.)
Médecine légale, Droit médical et déontologie	DEROBERT (L.)
Microbiologie (Bactériologie et virologie)	FASQUELLE (R.)
Parasitologie	N...
Pathologie chirurgicale	LAURENCE (G.)
—	KUSS (R.)
—	VERNE (J.-M.)
Pathologie exotique	BRUMPT (L.-C.)
Pathologie expérimentale et comparée	MERKLEN (F.-P.)
Pathologie médicale	LAROCHE (Cl.)
—	BRICAIRE (H.)
—	PÉQUIGNOT (H.)
Pathologie respiratoire	TURIAF (J.)
Pathologie et thérapeutique générales	MAURICE (P.)
Pharmacologie	BOISSIER (J.-R.)
—	LECHAT (P.)
Physiologie	BARGETON (D.)
—	PARROT (J.)
Physiologie et pathologie obstétricales	LEPAGE (F.)
Radiologie médicale	DESGREZ (H.)

	MM.
Technique chirurgicale et Chirurgie expérimentale	N...
Thérapeutique	LAMOTTE (M.)
Thérapeutique appliquée	N...

b) Professeurs à titre personnel :

Anatomie	CABROL (Ch.)
Anatomie anthropologique	OLIVIER (G.)
Anatomie pathologique	NEZELOF (Ch.)
Bactériologie	BARBIER (P.)
Biochimie médicale	DREYFUS (J.-Cl.)
Biologie médicale	BOURLIÈRE (F.)
Parasitologie	LARIVIÈRE (M.)
Pathologie expérimentale	LOEPER (J.)
Physiologie	DEJOURS (P.)
	SCHERRER (J.)
Physique médicale	KELLERSHOHN (L.)
	GOUGEROT (L.)
	ROUCAYROL (J.-Cl.)
	TUBIANA (M.)
Radiologie médicale	FISCHGOLD (H.)

2° CHAIRES DE SCIENCES CLINIQUES

a) Professeurs titulaires :

		MM.
Clinique carcinologique		DENOIX P.
Clinique carcinologique chirurgicale (Necker)		REDON (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)		SOULIÉ (P.)
— — (Boucicaut)		LENÈGRE (J.)
Cliniques chirurgicales	Beaujon	LORTAT-JACOB (J.-L.)
	—	BAUMANN (J.)
	Cochin	LEGER (L.)
	Hôtel-Dieu	PATEL (J.)
	Saint-Antoine	GOSSET (J.)
	Salpêtrière	SICARD (A.)
	Tenon	OLIVIER (Cl.)
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique (Cochin)		MERLE d'AUBIGNÉ (R.)
— — — (Foch)		PADOVANI (P.)
— — — (Beaujon)		CAUCHOIX (J.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)		FÈVRE (M.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)		DUBOST (Ch.)
Clinique de chirurgie thoracique (Laennec)		MATHEY (J.)
Clinique dermatologique (Saint-Louis)		DUPERRAT (F.)
Clinique endocrinologique (Pitié)		DECOURT (J.)
Clinique de Génétique médicale (Enfants-Malades)		LAMY (M.)
Clinique chirurgicale et gynécologique (Broca)		HUGUIER (J.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)		DEGOS (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)		TURPIN (R.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)		MOLLARET (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)		DELAY (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)		BERNARD (J.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpêtrière)		CASTAIGNE (P.)
Cliniques médicales	Bicêtre	DEPARIS (M.)
	Broussais	MILLIEZ (P.)
	Cochin	N...
	Hôtel-Dieu	BARIÉTY (M.)
	Pitié	DREYFUS (G.)
	Saint-Antoine	CONTE (M.)
	Saint-Antoine	KOURILSKY (R.)
	Saint-Antoine	BOUDIN (G.)

	MM.
Clinique d'hydrologie et de climatologie (Bichat)	DEBRAY (Ch.)
Clinique médicale infantile et pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	MARIE (J.)
Clinique médicale propédeutique (Broussais)	JUSTIN-BESANÇON (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies métaboliques (Hôtel-Dieu)	DEROT (M.)
Clinique néphrologique (Necker)	HAMBURGER (J.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	DAVID (M.)
Clinique neurologique (Salpêtrière)	GARCIN (R.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	LACOMME (M.)
Cliniques obstétricales — Saint-Antoine	MERGER (R.)
Clinique obstétricale et gynécologique (Port-Royal)	VARANGOT (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	OFFRET (G.)
— — (Cochin)	BREGEAT (P.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	AUBRY (M.)
Clinique de pédiatrie (Trousseau)	MOZZICONACCI (P.)
Clinique de pédiatrie et de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	THIEFFRY (S.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laennec)	BROUET (G.)
Clinique de neuro-psychiatrie infantile (Salpêtrière)	MICHAUX (L.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	COSTE (F.)
Clinique de rhumatologie (Lariboisière)	SÈZE (S. de)
Clinique stomatologique (Salpêtrière)	DECHAUME (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	ROUX (M.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	LEMAIRE (A.)
Clinique toxicologique (F. Widal)	GAULTIER (M.)
Clinique traumatologique et orthopédique (R.-Poincaré)	JUDET (R.)
Clinique urologique (Cochin)	ABOULKER (P.)
— — (Necker)	COUVELAIRE (R.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	LAPLANE (R.)
Séméiologie médicale (A. Chantin)	DOMART (A.)
— — (Lariboisière)	BOUVRAIN (Y.)
— — (Pitié)	RAMBERT (P.)
— — (Rothschild)	WOLFROMM (R.)
Séméiologie et clinique chirurgicales (Broussais)	POILLEUX (F.)

b) Professeurs à titre personnel :

Hématologie	ANDRÉ (R.)
	BOUSSER (J.)
Hydrologie et climatologie	GIBERTON (A.)
Maladies infectieuses	BASTIN (R.)
	AZERAD (E.)
Médecine	BOUR (H.)
	CAROLI (J.)
	DREYFUS (B.)
	GROSSIORD (A.)
	LAMBLING (A.)
	LAUNAY (Cl.)
	PAYET (M.)
	PERRAULT (M.)
	SIGUIER (F
	WORMS (R.)
Néphrologie	RICHET (G.)
Neuro-chirurgie	LE BEAU (J.)
Neurologie	LHERMITTE F.
Neuro-psychiatrie	PICHOT (P.)
Oto-Rhino-Laryngologie	MADURO (R.)
Pédiatrie	POLONOVSKI (Cl.)
	ROYER (P.)
Pneumo-Phtisiologie	KREIS (B.)
	MEYER (A.)
Rhumatologie	DELBARRE (F.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE

	MM
Anatomie pathologique	GOUYSOU (Ch.)
Bactériologie	CHRISTOL (D.)
Biochimie médicale	CARTIER (P.) GONNARD (P.) NORDMANN (J.)
Biologie médicale	HARTMANN (L.)
Chirurgie	CERBONNET (G.)
Hématologie	BILSKI-PASQUIER (B.)

	MM.
Maladies infectieuses	DUPONT (V.)
Neuro-psychiatrie	TARDIEU (G.)
Pédiatrie	ROSSIER (A.)
Physique médicale	COURSAGET (J.) GREMY (F.)
Physiologie	GIRARD (Fr.)
Stomatologie	CHAPUT (Mme A.)

III. — PROFESSEURS DÉTACHÉS DANS LES UNIVERSITÉS ÉTRANGÈRES

Bactériologie	HAUDUROY (P.) Pr. s. ch.
Pathologie chirurgicale	RUDLER (J.) Pr. s. ch.

IV. — PROFESSEURS ASSOCIÉS

Hormonologie	MORICARD (R.)
Statistique médicale et épidémiologique	SCHWARTZ (D.)

Secrétaire général de la Faculté	M. LENA (J.)
Conseiller administratif	Mlle CHAINTREUIL (G.)
Conservateur en Chef de la Bibliothèque Conservateur du Musée d'Histoire de la Médecine	M. le Docteur HAHN (A.)
Conservateurs	Mlles DUMAITRE (P.), LAURENT (H.), LE NOIR (G.)
Bibliothécaires	Mmes CONTET (J.), FORGET (F.), Mlles DUROZOY (M.-F.), ROBERGE (D.), Dr SCHILLER (J.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A mon Père A. DAVATCHI

Professeur d'Entomologie à l'Université de Teheran

Doyen de la Faculté d'Agriculture de Teheran

Membre de l'Académie Iranienne

Membre de l'Académie d'Agriculture de France

Membre de l'Académie de Science de New-York

Il m'a appris l'attrait de la science, et par ses judicieux conseils, m'a aidé à choisir ma voie.

Avec toute ma gratitude et mon affection dans l'espoir de devenir digne de lui.

A ma Mère

Qui fut pour moi un soutient moral pendant toutes mes études

Avec toute mon affection.

A ma Femme

Dont la collaboration me fut précieuse

Avec toute ma tendresse.

A mes Amis.

A Monsieur le Professeur Florian DELBARRE

Médecin de l'Hôpital Cochin

Qui m'a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.

En hommage de ma profonde reconnaissance.

A Monsieur Henri BLOCH-MICHEL

Professeur au Collège de Médecine des Hôpitaux de PARIS

Médecin de l'Hôpital Tenon

Il m'a inspiré le sujet de cette thèse et fourni les meilleurs moyens de la réaliser, après m'avoir dispensé un enseignement d'une qualité incomparable.

Qu'il veuille bien trouver ici le vif témoignage de ma reconnaissance et de ma fidélité.

A Messieurs les Médecins du service de Rhumatologie de l'Hôpital Tenon

Qu'ils soient assurés de ma profonde reconnaissance pour les conseils judicieux qu'ils m'ont prodigués.

INTRODUCTION

Nous avons observé trois cas de calcinose dans le Service de notre Maître, le Docteur BLOCH-MICHEL.

Sur son conseil, nous avons consacré notre thèse à l'étude de ce syndrome.

LES CALCINOSES

Page

REVUE GENERALE DE LA LITTERATURE

Définition 2
Historique 3
Classification 5
Calcinose circonscrite 6
Calcinose diffuse 10
Calcinose tumorale 14
Diagnostic différentiel 19
Anatomie pathologique 22
Etiopathogénie 23
Calcinose expérimentale 30
Traitement 32

OBSERVATIONS 36

CONCLUSION 45

BIBLIOGRAPHIE.

ooOoo

DEFINITION

La calcinose est une maladie caractérisée par des calcifications multiples des parties molles. C'est une variété de calcification pathologique, dans laquelle la calcémie et la phosphorémie, ainsi que la calciurie et la phosphaturie, sont normales. A l'inverse, des autres calcifications pathologiques, où il existe un facteur causal, l'étiologie de la calcinose reste obscure.

Les calcifications se localisent dans le tissu conjonctif sous-cutané et profond (péri-musculaire, péri-tendineux et para-articulaire). Elles se présentent sous forme de nodules isolés, disséminés ou conglomérés. Leur taille est variable, d'un grain de plomb à une mandarine. Par fusion des nodules, peuvent se développer de véritables cuirasses de superficie variable.

La formation des nodules est lente et progressive. Elle reste longtemps sans traduction clinique et ils peuvent être découverts par hasard, à l'occasion d'un examen clinique ou radiologique. Ailleurs, c'est l'apparition d'une tuméfaction sous-cutanée qui incite le malade à consulter.

HISTORIQUE

Si VIRCHOW, en 1855, a décrit les calcifications métastatiques, celles-ci n'entrent pas dans le cadre des calcinoses.

Il a été souvent dit que le premier cas de calcinose est dû à H. WEBER (1878), mais HOLLANDER, en 1917, mentionne une publication, datant de 1645, et parlant d'un malade à qui on avait retiré, au niveau du coude, plusieurs "pierres" de couleur blanc jaunâtre. En fait, le premier cas bien décrit est dû à TESSIER (1877), qui, dans sa thèse, rapporte l'observation d'une femme de 21 ans, présentant de multiples nodules de consistance dure et pieurreuse, situés dans le tissu cellulaire sous-cutané.

En 1899, DEREVILLE publie un cas de précipitation calcaire très étendue et qui correspond vraisemblablement à une calcinose. DURET (1899) rapporte plusieurs cas de calcification tissulaire diverses et insiste sur la tendance familiale de la maladie, mais ses cas ne sont probablement pas des calcinoses authentiques? En 1900, PROFICHET consacre sa thèse à la calcinose et fait une analyse de tous les travaux publiés jusqu'à cette date, aussi certains auteurs ont-ils appelé la calcinose "Syndrome de PROFICHET".

En 1909, KRAUSE et TRAPPE utilisent pour la première fois le terme "calcinose". La même année, MINKOWSKI rapporte un cas et l'appelle "goutte calcaire". THIBIERGE et WEISSENBACH (1911) décrivent un cas de calcinose circonscrite associée à une importante sclérodermie et sclérodactylie. Ils insistent longuement sur cette association qui, depuis, est appelée "Syndrome de THIBIERGE et WEISSENBACH".

En 1925, GILBERT et POLLET proposent de classifier les cas selon la nature chimique des dépôts.

1 - Dépôts fait en majorité, ou en totalité, de phosphate de calcium

2 - Dépôts faits en majorité, ou en totalité, de carbonate de calcium

3 - Dépôts contenant du calcium sous une forme non déterminée.

En fait, c'est STEINITZ, en 1931, qui, le premier, propose une classification clinique valable. Cet auteur distingue les calcinoses circonscrites, dont il rapporte 71 cas, des calcinoses universalis, dont il analyse 34 observations. STEINITZ pensait que ces deux formes de calcinose n'étaient que des modalités évolutives différentes de la même maladie.

En 1935, TEUTSCHLAENDER décrit, sous le nom de "lipocalcinogranulomatosis", des tumeurs calciques symétriques survenues chez un enfant de trois ans ; il rassemble les cas de la littérature qui lui semblent relever de la même entité. Il pense que la lipocalcinogranulomatose est une variété de la calcinose universalis propre au sujet jeune. SOMMER et TRESS (1941), BEDETTI (1946), OOSTHIZEN (1950) et HALPER (1952) rapportent de nouveaux cas de calcinose qu'ils rapprochent de la maladie de TEUTSCHLAENDER.

En 1945, INCLAN introduit le terme de "calcinose tumorale" pour décrire de larges dépôts calcaires observés autour de grosses articulations chez trois noirs de 10, 18 et 19 ans. Après lui, GHORMLEY, YHOMSON et TANNER (1949), PALMER (1958), rapportent des cas de calcinose tumorale. L'étude de ces différents cas laisse peu de doute sur l'identité de la lipocalcinogranulomatose de TEUTSCHLAENDER et de la calcinose tumorale de INCLAN.

Enfin, ATKINSON et PARKS WEBER (1939), LEBEL et MADISON (1947), WHEELER et Collaborateurs (1952, KILBURN puis SUNDERMAN et SUNDERMAN (1957) et LEYSTINA (1964), ont donné des revues générales de la littérature.

CLASSIFICATION

Selon l'étendue des calcifications et les symptômes cliniques qui l'accompagnent, la calcinose peut se présenter sous différentes formes.

La classification en deux groupes proposés par STEINITZ, est généralement admise. Elle distingue, d'une part, la calcinose circonscrite ou calcinosis circumscripta, et, d'autre part, la calcinose diffuse, ou calcinosis universalis.

Depuis les travaux de TEUTSCHLAENDER et d'INCLAN, il faut admettre un troisième groupe : la calcinose tumorale ou la lipocalcinogranulomatose encore appelée, maladie de TEUTSCHLAENDER.

La distinction entre la calcinose diffuse et la calcinose circonscrite est, en pratique, parfois difficile ; nous verrons en effet, qu'il semble exister des cas de transition.

CALCINOSE CIRCONSCRITE

CONDITIONS D'APPARITION

La calcinose circonscrite est deux fois plus fréquente que la calcinose diffuse. En 1931, STEINITZ mentionnait, dans la littérature, 71 cas de calcinose circonscrite pour 34 cas de calcinose diffuse. En 1938, ATKINSON et PARKS WEBER relevaient 138 calcinoses circonscrites contre 78 formes diffuses.

Cette variété s'observe surtout à l'âge moyen de la vie, mais peut se voir aussi à tout âge. Le sexe féminin est beaucoup plus souvent atteint que le sexe masculin.

CARACTERES CLINIQUES

La localisation des dépôts de calcium se fait dans le tissu cellulaire sous-cutané, surtout au niveau des extrémités et l'atteinte de la main est la plus fréquente. Les précipitations calciques ont une prédilection pour la face palmaire et elles s'effectuent autour des articulations des doigts et des tendons fléchisseurs, parfois au niveau du métacarpe et du poignet. Assez souvent, les deux mains sont atteintes de façon symétrique. Les autres localisations sont plus rares. Peuvent être atteints, les pieds, les chevilles, la face antérieure des genoux, la face postérieure des coudes, la face externe des épaules.

L'apparition des calcifications est insidieuse, cependant, au niveau des doigts, elle peut entraîner des douleurs modérées, ou s'accompagner d'une hypersensibilité des pulpes des doigts à la pression. Au niveau

des autres localisations, le début passe inaperçu, parce que généralement indolore.

Les précipitations calciques se caractérisent par l'apparition progressive, sous la peau, de petits nodules durs, mobiles sur les plans profonds. Ces nodules grandissent progressivement, pouvant former, en confluant, des amas irréguliers, muriformes, parfois des bandes ou des plaques. Même à ce stade, les nodules ne sont pas douloureux, sauf parfois, au niveau des doigts. Pendant longtemps la peau qui recouvre les dépôts reste normale.

Les dépôts profonds peuvent quelques fois provoquer des douleurs intenses et simuler une crise de goutte (ATKINSON et PARKS WEBER), mais, à l'examen, l'articulation est libre. La douleur est due à l'inflammation périarticulaire. L'accès douloureux peut survenir de façon paroxystique et changer de localisation à chaque poussée. Les nodules, en grossissant, peuvent envahir le derme ; leur teinte blanchâtre apparaît alors par transparence sous la peau. L'envahissement du derme provoque parfois une réaction inflammatoire des téguments qui deviennent rouges, chauds et douloureux, finissant parfois par s'ulcérer. Plus souvent, c'est sans réaction inflammatoire que la peau s'amincit graduellement et finit par s'ulcérer.

De la fistule ainsi constituée, s'écoule une matière blanchâtre, liquide ou pâteuse. L'élimination des matières calcaires peut durer des semaines ou des mois ; à la fin, la fistule se ferme en laissant une cicatrice. La surinfection n'est pas rare, ce qui prolonge encore son évolution.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Sur les radiographies, les dépôts apparaissent sous forme d'opacités très denses, prenant différents aspects : grain de plomb, grappe de raisin, nodule ou plaque. Leur disposition est longitudinale, le long des tendons et autour des articulations.

Il n'y a pas d'atteinte osseuse, sauf dans les cas associés à une collagénose, où une décalcification peut apparaître. Elle prédomine alors aux extrémités ; en général discrète, elle peut devenir importante dans les sclérodermies sévères et aller jusqu'à l'atrophie et la résorption des phalangettes (APPELMAN).

FORMES ASSOCIEES

La calcinose circonscrite s'associe souvent à la sclérodermie. Cette association est appelée syndrome de THIBIERGE - WEISSENBACH, ces auteurs étant les premiers à avoir insisté sur sa fréquence (1911).

La calcinose circonscrite s'accompagne souvent d'un syndrome de RAYNAUD. Ce dernier est parfois typique, d'autres fois fruste, se traduisant par de simples troubles vasculaires des extrémités (mains froides). Habituellement le syndrome de RAYNAUD précède la calcinose. Sclérodermie et syndrome de RAYNAUD coexistent souvent ensemble.

La fréquence de ces associations est diversement estimée par les auteurs. APPELMAN estime qu'elle se voit dans la majorité des cas ; d'autres la considèrent seulement fréquente (ATKINSON et PARKS WEBER, FAY, WHEELER et Coll.). En revanche, elle serait rare (30 à 40 %) pour BARTON. Ces variations proviennent de la diversité des critères choisis. Si on admet que les formes accompagnées de syndrome de RAYNAUD ou même de simples troubles vasculaires font partie du groupe des calcinoses associées aux collagénoses (CARDOEN, APPELMAN, LANGMEAD), le pourcentage de ces associations devient évidemment très élevé. Il est vrai que les calcinoses dites idiopathiques sont très rares (de SEZE et RYCKWAERT).

Signalons, par ailleurs, notre cas n° 1, qui est associé à une chondrocalcinose articulaire diffuse. A notre connaissance, c'est le premier cas signalé dans la littérature. Existe-t-il un rapport entre les deux maladies, et peut-on tirer une conclusion de cette association ? Nous en discuterons plus loin, à la présentation de l'observation.

EVOLUTION

La calcinose circonscrite évolue très lentement, durant des années ou des dizaines d'années. Tout au long de cette évolution, de nouvelles fistules apparaissent, tandis que d'autres se cicatrisent. Mais, même après plusieurs années, l'extension des dépôts demeure modérée. Des guérisons spontanées ont été signalées, mais elles sont rares (De SEZE et RYCKWAERT).

Le pronostic vital n'est pas en danger, sauf dans les rares cas s'accompagnant d'une sclérodermie sévère, où la mort peut survenir dans un état cachectique, après une longue évolution. Habituellement, l'état général des malades demeure bien conservé.

CALCINOSE DIFFUSE

CONDITIONS D'APPARITION

Dans l'ensemble, la calcinose diffuse est deux fois moins fréquente que la calcinose circonscrite. Toutefois, il faut souligner que cette forme s'observe surtout chez l'enfant de moins de quinze ans. Par ailleurs, elle est beaucoup plus fréquente chez l'enfant que la forme circonscrite. ROTHSTEIN et WELT (1936), sur 39 cas de calcinose chez les enfants de moins de quinze ans, notent 32 formes diffuses et 7 formes circonscrites.

L'influence du sexe n'est pas très bien démontrée. Selon STEINITZ, la fréquence de l'affection serait égale dans les deux sexes, tandis que pour ARENDT, PATTEE et MITCHELL, le sexe féminin serait plus atteint.

Comme dans la calcinose circonscrite, il n'y a pas de causes déclenchantes, mais parfois les malades accusent une infection ou un traumatisme dans les antécédents.

CARACTERES CLINIQUES

Les dépôts calcaires siègent dans le tissu cellulaire sous-cutané, les fascia, les muscles (couches superficielles), les tendons et parfois, les nerfs. Au niveau des muscles, les dépôts ont une grande affinité pour les fléchisseurs. Par ailleurs, il faut noter l'atteinte des ganglions lymphatiques du creux axillaire et de l'aine qui, pour ARENDT, PATTEE et MITCHELL, sont particulièrement atteints.

Les dépôts calcaires siègent au niveau des membres autour des grosses articulations. Les localisations les plus fréquentes sont : les genoux,

les aines, les fesses, les coudes, les épaules, le creux axillaire, la cuisse, la jambe, le bras et l'avant-bras. Parfois, sont atteintes la paroi thoracique et la paroi antérieure de l'abdomen, plus rarement, les poignets et les chevilles. Les doigts et les orteils sont presque toujours épargnés. Il n'y a jamais d'atteinte viscérale.

Les dépôts calcaires se caractérisent par leur apparition indolente. Les localisations sont habituellement multiples. Les dépôts, en grossissant, peuvent couvrir une surface très étendue. C'est ainsi que dans un cas de AREND concernant un malade de 25 ans, atteint de calcinose diffuse, depuis l'âge de 5 ans, les dépôts calcaires étaient localisés aux deux creux axillaires avec coulées dans les deux bras, paroi antérieure de l'abdomen, les deux fesses, et coulées dans les deux cuisses, atteignant les genoux.

Les calcifications siégeant dans le derme et l'hypoderme peuvent être visibles sous la peau. A la palpation, elles donnent l'impression de masses dures, irrégulières, bosselées. Ces masses sont parfois rondes, d'autres fois, réalisent des sortes de plaques ou des bandes. Au maximum, elles forment une cruirasse sous la peau.

Les fistulations à la peau ne sont pas rares, et peuvent s'accompagner de réactions inflammatoires. Quand les fistules sont constituées, elles laissent s'écouler une matière blanchâtre, crayeuse, liquide ou pâteuse. C'est peut-être pour cela qu'on a appelé autrefois cette affection "chalk-gout" ou goutte calcaire (MINKOWSKI en 1909, WICHMANN en 1910). Les fistules peuvent durer des semaines ou des mois, avec parfois surinfection. Elles finissent par se fermer en laissant une cicatrice.

Les calcifications profondes ne sont pas visibles sous la peau, mais deviennent palpables quand elles atteingnent un volume suffisant. Elles donnent l'impression de masses irrégulières, bosselées, fermes ou d'une dureté pierreuse. Elles sont habituellement indolores, mais une pression exercée à leur niveau peut provoquer des douleurs. Cette sensibilité douloureuse est très gênante dans la station assise chez les malades présentant des localisations fessières. Parfois, une réaction inflammatoire se produit autour des calcifications, entraînant des douleurs tantôt modérées, tantôt violentes, avec rougeur, chaleur et oedème. Si la réaction inflammatoire se produit au

niveau d'une localisation péri-articulaire, elle peut simuler une arthrite, mais un examen attentif montrera que l'articulation est indemne. Toutefois, selon ARENDT, PATTEE et MITCHELL, quand les dépôts sont très importants et avoisinent immédiatement l'articulation, la réaction inflammatoire peut intéresser l'articulation elle-même, avec gonflement et raideur articulaire, mais l'examen clinique et radiologique tranchera le diagnostic. Les réactions inflammatoires peuvent s'éteindre spontanément ou sous l'effet d'un traitement anti-inflammatoire. Parfois, elles aboutissent à la formation d'une collection liquidienne qui peut se faire jour, à la peau, spontanément ou à la faveur d'une incision chirurgicale. L'évolution de cette fistule sera identique aux autres.

Les calcifications profondes peuvent provoquer parfois des rétractions tendineuses et des atrophies musculaires entraînant une limitation des mouvements articulaires particulièrement gênants au niveau des membres inférieurs.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Les dépôts calcaires sont visibles sous forme d'opacités intenses tranchant bien sur les parties molles. Leur taille varie d'une petite tache jusqu'à de larges masses linéaires, en plaques ou en bandes, en traînées continues ou discontinues, parallèles à l'axe du membre. Elles réalisent, au maximum, l'image d'une coulée opaque tout le long du segment de membre intéressé.

FORMES ASSOCIEES

La calcinose diffuse est souvent associée à une collagénose et à un syndrome de Raynaud. La fréquence de ces associations est diversement estimée par les auteurs. Pour APPELMAN, CARDOEN et LANGMEAD, elle est très fréquente. Pour CARDOEN, chez tous les malades atteints de calcinose, on trouve au minimum, quelques signes frustes de sclérodermie. Pour la majorité des auteurs, cette association n'est constatée que dans 1/3 des cas (SUNDERMAN et SUNDERMAN BRIGS et ILLINGWORTH, BRODY et BELLIN, COLE, COMROE, CHAMBERLIN et SUNDERMAN, DOWLING, DURHAM, INGRAM).

C'est essentiellement la dermatomyosite qui s'associe avec la calcinose, vient ensuite la sclérodermie généralisée. Dans une statistique faite par MULLER, WINKELMAN et BRUNSTING, l'association avec la dermatomyosite est beaucoup plus fréquente chez l'enfant que chez l'adulte (54 % chez l'enfant, 13 % chez l'adulte). Il est intéressant de noter que l'apparition de calcinose au cours d'une dermatomyosite améliore beaucoup le pronostic de cette dernière. En effet, dans la statistique citée plus haut, il existe un seul décès sur 17 dermatomyosites avec calcinose, au bout de seize mois, tandis qu'on note, dans les mêmes délais, sept décès sur 14 dermatomyosites sans calcinose.

Les autres collagénoses s'associent rarement à la calcinose diffuse. Deux observations de lupus érythémateux disséminé [(GARDIKAS et HADJIOUANOU (1961), KABIR et Collaborateurs (1965)], un cas de Maladie de WEBER - CHRISTIAN [ASHMARIN (1965)].

La polyarthrite rhumatoïde s'est associée une fois à la calcinose : HILBISH (1962).

EVOLUTION

Dans les formes sans collagénose apparente (formes dites idiopathiques), l'évolution est, en général, longue, s'étendant sur des années ou des dizaines d'années. Quelques rares cas finissent par guérir (De SEZE et RYCKWAERT) mais ils sont exceptionnels. D'autres cas cessent de progresser et les malades gardent un état satisfaisant et continuent leurs activités professionnelles. Enfin, dans certaines observations, les calcifications continuent à s'étendre, provoquant progressivement des infirmités plus ou moins graves, entraînant les malades vers un état cachectique grave, susceptible d'aboutir à la mort.

En revanche, dans les cas associés à une collagénose cliniquement décelable, le pronostic est beaucoup plus sombre. Toutefois, il est meilleur dans la sclérodermie que dans la dermatomyosite. WHEELER et Collaborateurs trouvent dans ce dernier 15 % de mortalité dans un délai de trois ans. Ce taux de mortalité important dans les cinq premières années de la maladie, diminue beaucoup une fois ce cap dépassé.

CALCINOSE TUMORALE

La symptomatologie clinique, l'évolution et l'aspect radiologique de la calcinose tumorale, sont bien différents des deux autres variétés.

CONDITIONS D'APPARITION

La calcinose tumorale est très rare. Le nombre de cas publiés ne dépasse pas la treintaine dans la littérature mondiale.

Le sexe masculin est plus atteint que le sexe féminin. On trouve parfois une tendance familiale de la maladie, comme les cas de GHORMLEY (un frère et deux soeurs), ceux de BARTON (deux frères). La maladie débute dans la première ou la deuxième décade de la vie.

Peut-être, existe-t-il un facteur racial, puisque les trois malades de BARTON, les trois malades d'INCLAN, les trois malades de THOMSON et TANNER, les deux malades de PALMER et le malade d'ANAMUNTHODO, sont tous de race noire. Mais, devant le petit nombre de cas publiés, on ne peut l'affirmer.

Certains malades accusent un traumatisme local comme cause déclenchante, mais ceci est très rare pour pouvoir être retenu.

Une des particularités de la forme tumorale est qu'elle n'est jamais associée, ni à une collagénose, ni à un Syndrome de RAYNAUD. A cause de cette particularité, CARDOEN pense qu'il ne faut pas la considérer comme une vraie forme de calcinose. Pour lui, seul un facteur local interviendrait dans la genèse de la maladie, tandis que pour les formes circumscripta et universalis, la cause première serait une collagénose.

CARACTERES CLINIQUES

Les localisations d'élection sont la face latérale et supérieure de l'épaule, la face postérieure du coude, les fesses, autour des articulations coxo-fémorales ; plus rarement, les bords latéraux du pied, les régions rétro-scapulaires, acromio-claviculaires, sacrées et ischiatiques. Occasionnellement, un dépôt anormal a été vu au niveau du cou, et, plus rarement encore, au niveau de la main et la partie distale du fémur.

Les dépôts occupent le tissu cellulaire sous-cutané et les couches musculaires. En général, il n'y a pas d'autres calcifications tissulaires, sauf si la maladie est compliquée par une insuffisance rénale ou une autre anomalie donnant des calcifications tissulaires. Les dépôts peuvent être bilatéraux et symétriques.

Le début, habituellement asymptômatique, passe inaperçu et c'est l'apparition d'une tumeur qui attire l'attention du malade. Au niveau des fesses, la tumeur doit atteindre un diamètre de 8 à 10 centimètres pour devenir visible ou attirer l'attention du malade.

La tumeur grandit lentement et progressivement, pendant des mois ou des années. Les masses ne sont pas douloureuses, mais parfois une sensation d'inconfort, surtout au niveau des fesses, oblige à les enlever. Occasionnellement, des douleurs sont notées, probablement en rapport avec une augmentation rapide de volume des masses calcaires.

L'épiderme recouvrant les masses est tendu, mais reste normal, sauf s'il existe une fistule surinfectée.

La palpation découvre une masse arrondie, ovoïde, ou irrégulière, mal limitée, de consistance fibreuse. A l'intérieur de la masse, des dépôts calcaires peuvent donner à la palpation, l'impression de nodules durs multiples.

Il n'y a pas de limitation des mouvements articulaires, sauf quand les masses calcaires gênent ou empêchent la contraction musculaire.

SIGNES RADIOLOGIQUES

Les dépôts sont péri-articulaires et ont un diamètre allant de 1 à 20 centimètres ou même plus. Les opacités sont denses et irrégulières, avec un contour rond ou ovale. Les masses calcaires sont séparées par des cloisons fibreuses et donnent à la tumeur un aspect multiloculaire.

EVOLUTION

La maladie peut évoluer pendant des mois ou des années. Les malades gardent un bon état général et leur vie ne semble pas mise en danger. Cependant, un des malades de THOMSON et TANNER est mort dans un état cachectique et l'autopsie révéla une amylose secondaire.

LES EXAMENS BIOLOGIQUES

Tous les examens sont dans les limites de la normale. Signalons cependant un malade de FONTAINE et Collaborateurs âgé de 13 ans, qui avait de multiples tumeurs. La calcémie et la phosphorémie étaient normales, mais un bilan calcique à minima, montrait un bilan fortement négatif. Une thymo-parathyroïdectomie fut suivie d'amélioration.

ANATOMIE-PATHOLOGIQUE

La tumeur est ferme et rugueuse. Une capsule fibreuse la recouvre et permet un plan de clivage. En profondeur, elle adhère aux muscles avoisinants, fascia et tendons par des tractus fibreux. Parfois, la capsule disparaît complètement en profondeur et la tumeur envoit des ramifications à l'intérieur du muscle. C'est ainsi que, chez le malade d'ANAMUNTHODO, la tumeur était presque divisée en deux par le tendon du triceps. C'est pour cette raison que l'exérèse totale de la masse est très difficile et même parfois impossible.

A la section, la tumeur présente un aspect multilobulé. Des bandes fibreuses denses séparent des lobules contenant une substance pâteuse. L'analyse chimique montre qu'elle est formée de phosphate et de carbonate de calcium.

Histologiquement, les parois fibreuses contiennent des cellules géantes multinuclées, et des macrophages renfermant des substances lipoïdes. Enfin, dans les lobules, on trouve des débris nécrotiques et des cellules géantes. On n'a jamais trouvé de germes, à l'examen direct, ni après culture.

ETIOPATHOGENIE

Elle reste toujours obscure. La présence de substances lipoïdes à l'intérieur des macrophages a beaucoup attiré l'attention sur le tissu cellulo-graisseaux. TEUTSCHLAENDER pense que le processus commence par la nécrose spontanée du tissu graisseux, suivie par la formation d'un granulome inflammatoire et, en dernier lieu, par la précipitation des sels calcaires.

Certains auteurs ont impliqué le voisinage des bourses séreuses dans la genèse de la maladie, assimilant ainsi la calcinose aux périarthrites. Mais, dans la majorité des cas, les bourses séreuses n'ont pas été en contact avec les masses calcaires et, dans d'autres cas, les masses se sont développées là où il n'y avait pas de bourse.

FONTAINE et Collaborateurs incriminent l'hyperparathyroïdie pour certains cas de calcinose, mais nous verrons plus loin qu'une telle hypothèse ne peut plus être acceptée.

Aucune collagénose ne peut être incriminée pour expliquer la formation des dépôts calcaires. Ici, on peut vraiment parler de calcinose idiopathique, quoique l'absence de collagénose n'est constatée que cliniquement.

Enfin dernièrement WELSH (1966) en examinant au microscope électronique des tissus provenant d'une calcinose tumorale, découvre des anomalies de la membrane nucléaire interne faites de petites protrusions de cette membrane à l'intérieur de l'espace intermembraneux péri-nucléaire. Il pense que la calcinose tumorale est due à une erreur innée du métabolisme nucléaire et l'attribue à un désordre du métabolisme des pyrimidines.

DIAGNOSTIC

Il est facile de séparer la calcinose tumorale des deux autres variétés. Les caractères cliniques et radiologiques en sont très différents. Occasionnellement, un malade peut présenter plus d'une forme de calcinose. MOOR et CLARK rapportent le cas d'une femme de 46 ans, ayant une sclérodermie et présentant à la fois, les trois variétés de la calcinose.

Dans des cas rares, au cours de la calcinose tumorale une insuffisance rénale légère a été découverte. L'aspect clinique et radiologique ne permet pas de les séparer des autres calcinoses tumorales. En plus, il n'y a pas de perturbation phospho-calcique. Cependant, l'apparition tardive des calcifications et la découverte d'autres localisations (artérielle, rénale, etc...) permettent de faire le diagnostic.

TRAITEMENT

Le seul procédé satisfaisant est l'exérèse chirurgicale des tumeurs. Il est préférable de la faire le plus tôt possible, pour pouvoir enlever la totalité de la masse. Les récidives locales sont rares quand l'exérèse a été totale. Mais d'autres tumeurs peuvent apparaître ailleurs. Malheureusement, il n'est pas toujours possible d'enlever la totalité de la masse. Fréquemment, l'existence d'adhérences et de ramifications étendues, obligent les chirurgiens à ne procéder qu'à une ablation partielle.

DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

CALCINOSES et COLLAGENOSES

Certains auteurs divisent les calcinoses en deux groupes : les calcinoses idiopathiques et les calcinoses survenant au cours des collagénoses (de SEZE et RYCKWAERT, PETERS et Coll., PLITMAN et GENDEL, SCOTT et de LILLY). Pour ces auteurs, les vraies calcinoses sont les calcinoses idiopathiques, au cours desquelles aucune manifestation des maladies du collagène n'est retrouvée.

La majorité des auteurs ne font pas de distinction entre les deux formes (BARTON, ANAMUNTHODO, APPELMAN, ARENDT BRIGGS et ILLINGWORTH, CARDOEN, CLARK, et Coll., COMROE, DAVIS et MOE, DEBRE, DELANEY et Coll., FINK et BAUM, GARDIKAS et Coll., HADIDA et TIMSIT, HALPER, HERD et VAUGHAN, HILBISH, KISSEL et Coll., LANGMEAD, SUNDERMAN etc...). Pour LANGMEAD, APPELMANS, CARDOEN, la sclérodermie, la dermatomyosite, la calcinose et le syndrome de Raynaud, sont les manifestations différentes de la même maladie.

ABCES FROID TUBERCULEUX

En général, il est facile d'éliminer ce diagnostic qui ne se pose que très rarement dans les calcinoses avec grandes concrétions calcaires semi-pâteuses et ulcérations torpides. L'image radiologique, l'aspect anatomo-pathologique, et, enfin l'examen bactériologique, viennent facilement à bout de ce diagnostic.

TOPHUS GOUTTEUX

Il est facile à éliminer par l'anamnèse et la radiographie.

CALCIFICATIONS DYSTROPHIQUES

Ce sont des dépôts calcaires dans les tissus nécrosés.

FORMATION HETEROTOPIQUE D'OS

Ce sont les myosites ossifiantes progressives, les myosites ossifiantes localisées post-traumatiques. Ici, l'image radiologique est assez évocatrice ; des opacités homogènes en forme de baguettes avec de longues ramifications à l'intérieur des muscles du membre et du tronc.

LES CALCIFICATIONS METASTATIQUES

Elles sont dues à un déséquilibre phospho-calcique. On trouve habituellement une hypercalcémie ; en plus, les localisations sont différentes : rénale, artérielle, faux du cerveau, septum du coeur, etc...

Les maladies qui peuvent donner des calcifications métastatiques sont : l'hyperparathyroïdie, hypervitaminose D, pseudo-hypoparathyroïdie, pseudo-hyporparathyroïdie, insuffisance rénale, syndrome des buveurs de lait ou syndrome de lait et des alcalins, les ostéopathies destructrices étendues.

Habituellement, les calcifications métastatiques simulent rarement les calcinoses et, dans ce cas, la découverte des calcifications viscérales, la maladie causale et l'hypercalcémie, permettent de faire facilement le diagnostic.

CALCINOSIS ACUTA LOCALISATA

Ou calcinose aiguë localisée. Il faut séparer ce syndrome de la calcinose. Le début est toujours brutal, survenant la nuit, et réveillant le malade. L'examen montre une articulation chaude, douloureuse, légèrement tuméfiée. La peau est rouge, érythémateuse, parfois violacée. L'erreur avec un accès de goutte aiguë est très fréquente.

Les radiographies montrent des petits dépôts calcaires au voisinage de l'articulation.

L'accès aiguë s'atténue assez rapidement et disparaît en quelques jours. Sur les radiographies successives, l'opacité due au dépôt calcaire pâlit progressivement et disparaît complètement ou presque en sept à quinze jours (FEUER et FLIEGEL, 1961 - FLIEGEL 1964).

...

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les travaux de CARDOEN montrent que les concrétions calcaires sont entourées d'un tissu fibreux dense, dans lequel on trouve des cellules géantes, comme dans les réactions à corps étranger. Le tissu conjonctif environnant présente une fibrose à la suite de dégénérescence hyaline ou fibrinoïde. Les précipitations calcaires se font dans la substance hyaline dérivant des faisceaux conjonctifs. Il existe parfois un épaississement des parois des petites artérioles, qui par endroit, sont le siège d'une dégénérescence hyaline. Les fibres musculaires ne sont pas calcifiées, mais le conjonctif interstitiel est souvent atteint par la sclérose et la dégénérescence et peut se calcifier. Ceci peut provoquer une atrophie des fibres musculaires par étouffement. LOEWI a montré que, parfois, le tissu conjonctif entourant les masses calcaires, contient des fibrilles élastiques calcifiées.

Il a été démontré par des analyses chimiques (BAUER, MARBLE et BENNETTE, BROOKS, COMROE, CHAMBERLIN et SUNDERMAN) et par difraction aux rayons X (CORNBLEET, REED et REED) que la composition des dépôts est identique à celle des os qui seraient formés par des apatites. Pour JOHNSON les dépôts sont formés de l'hydroxy-apatite, qui a un développement cristallinnien très pauvre. Elle contient essentiellement des ions de calcium, des groupements phosphates et hydroxyles. Elle serait formée probablement par hydrolyse des précipités de phosphate de calcium.

ETIOPATHOGENIE

De nombreuses théories ont été formulées pour expliquer l'origine de la calcinose et le mécanisme de la précipitation calcique. Aucune n'est satisfaisante.

PERTURBATION DU METABOLISME PHOSPHO-CALCIQUE

Elle ne peut pas être incriminée, puisque dans la grande majorité des cas, les taux humoraux de calcium et du phosphore restent dans les limites de la normale. Dans les rares cas où on a trouvé une hypercalcémie, elle était due à une erreur du laboratoire, ou bien, le cas n'était pas une vraie calcinose. En effet, devant une calcinose s'accompagnant d'hypercalcémie, il faut toujours se méfier de calcifications métastatiques.

BAUER et Collaborateurs, ont montré que, chez leurs malades, il existait une certaine tendance à la rétention phospho-calcique, malgré des taux normaux dans le sang. Le malade de FONTAINE et Collaborateurs, présentait un bilan phospho-calcique négatif, malgré une calcémie et une phosphorémie normales. Les auteurs impliquent une origine parathyroïdienne. RAMSDELL pense à une perturbation thyroïdoparathyroïdienne. WEIL et WEISSMANN-NETTER et d'autres auteurs acceptent l'hypothèse d'une perturbation pluriglandulaire. Etant donné l'extrême rareté de ces cas, leur valeur étiopathogénique reste discutable.

Enfin, quelques rares cas ont été publiée où il existait une insuffisance rénale fruste, mais sans modification de la calcémie ni de la phosphorémie (BARTON).

Ces cas, qui relèvent d'une perturbation du métabolisme phospho-calcique sont rares et ne seraient probablement pas de vraies calcinoses.

ORIGINE INFECTIEUSE

Cette origine a été discutée devant les quelques observations de calcinose apparue après une maladie infectieuse PERRAS en 1952, rapporte l'observation d'une calcinose apparue à la suite d'une syphilis.

En réalité, cette hypothèse ne saurait être retenue, car il n'a jamais été trouvé de germes dans les nodules calcaires.

ORIGINE DEGENERATIVE

BASH et BROOKS (1934) pensent que la sclérose du tissu fibreux provoquerait la précipitation du calcium. BOLAM (1939) implique la saponification locale des graisses. BESTE et TAYLOR (1945) émettent l'hypothèse d'une dévitalisation locale des tissus, qui entraînerait une baisse de la production du CO 2, laquelle à son tour, augmenterait l'alcalinité locale. Les sels de calcium deviennent insolubles à ce pH et précipitent dans le tissu.

ORIGINE NEUROLOGIQUE

VON ZELLWEGER (1948) implique une perturbation du système nerveux central affectant le diencéphale, surtout le centre vaso-moteur. Il s'appuie sur la fréquence du syndrome de Raynaud dans la calcinose.

Mais une statistique publiée par la Mayo Clinic ne montre que 2,5 % de calcinoses au cours de 200 syndromes de Raynaud.

TROUBLES CIRCULATOIRES

Pour BAUER, des troubles circulatoires tels que le syndrome de Raynaud, peuvent favoriser le dépôt de calcium dans les tissus. Mais nous avons vu plus haut l'objection qu'il peut lui être faite. Pour expliquer cette particularité (fréquence de syndrome de Raynaud au cours de la calcinose contrastant avec la rareté de la calcinose au cours des syndromes de Raynaud), FAY (1950) fait intervenir plusieurs facteurs dans la genèse de la maladie. Pour

lui, un changement de milieu local tissulaire entraînerait le dépôt de calcium. Ce désordre local serait provoqué par l'interruption du courant sanguin, consécutive à un blocage artériel par des petites embolies ou par des thromboses locales. Les embolies seraient dues à l'auto-agglutination des hématies par le froid. Une diminution de calibre des vaisseaux provoquée par le froid, par les micro-traumatismes répétés ou par une hyperactivité centrale vaso-motrice favoriserait le blocage artériel. Ces phénomènes se produiraient aux extrémités où le calibre des vaisseaux est très petit, la température locale basse, et les micro-traumatismes fréquents. Ces blocages artériels sont de courte durée, mais leur répétition entraîne, à la longue, le désordre local responsable du dépôt calcaire.

Cette hypothèse, bien que satisfaisante, n'est fondée sur aucune preuve. Même, si on accepte le raisonnement de FAY, rien ne nous prouve que ces blocages artériels répétés puissent provoquer "le désordre tissulaire local capable de faire précipiter le calcium". Et même si ce dernier est accepté, pourquoi le calcium se déposerait-il seulement au niveau du conjonctif et pas ailleurs, puisque l'anoxie intéresserait tous les tissus ?

COLLAGENOSE

C'est l'hypothèse la moins critiquable. Nous avons vu qu'elle était fréquemment associée à la calcinose. Elle peut, en dénaturant le tissu conjonctif, lui conférer un pouvoir calcopexique qui capterait le calcium. Un argument majeur peut être opposé à cette hypothèse : l'existence de calcinoses idiopathiques. Au cours de ces dernières, aucune collagénose ne peut être mise en évidence, du moins cliniquement, mais rien ne prouve que des désrodres analogues ne soient pas présents à l'état infra clinique.

MASSE et collaborateurs (1961) ont observé des altérations histochimiques de la substance fondamentale du tissu conjonctif, dans un cas de calcinose idiopathique.

LOEWI et DORLING (1964) constatent que les altérations du tissu conjonctif sont identiques au cours de la calcinose idiopathique et de la calcinose associée aux collagénoses.

LA MATRICE CALCINOSIQUE

Déjà VERSE, EN 1912, émettait l'hypothèse d'un changement de la substance intercellulaire du tissu conjonctif. LEVINE et collaborateurs (1949) démontrent l'existence de mucopolysaccharides au niveau des lésions de la calcinose diffuse, et discutent de leur importance possible. A la suite des travaux démontrant que les sels calcaires de l'os et de la calcinose ont la même composition, beaucoup d'auteurs ont émis l'hypothèse d'existence d'une matrice dans la calcinose. Cette matrice jouerait le rôle d'un moule pour la formation du premier cristal d'apatite. Elle serait formée par des mucopolysaccharides et ils sont, en effet, présents dans les tissus calcifiés (JOHNSON, FOLLIS, CROSS, HOWARD, LEVINE et collaborateurs), mais beaucoup de stress non spécifiques peuvent libérer les mucopolysaccharides. La question se pose alors de savoir si la présence en quantité anormale de ce produit dans les tissus calcifiés, ne serait pas secondaire au dépôt calcaire (JOHNSON).

MASSE et Collaborateurs découvrent, chez leur malade, une augmentation des α_1 et α_2 au glucidogramme. Ils l'attribuent à la libération des mucopolysaccharides, par suite de lésions fibrinoïdes du tissu conjonctif (vérifiée histologiquement). L'augmentation locale des mucopolysaccharides déséquilibre le rapport collagène/mucopolysaccharide ainsi leur liaison ne se produit plus. Le calcium précipite alors sur les mucopolysaccharides ou les glucoprotéines. Or, la cortisone, en abaissant le taux des mucopolysacchariddes, rééquilibrerait le rapport, favorisant ainsi leur liaison. Le calcium sera libéré et il suffirait de le capter par un chélateur.

LOEWI et DORLING font des prélèvements sur sept malades atteints de calcinose, dont six accompagnées de dermatomyosite, et un sans collagénose décelable. Ils notent que les masses calcaires apparaissent dans le tissu conjonctif au voisinage du muscle. Dans quelques cas, le tissu entourant la masse calcaire contenait de petites fibrilles calcifiées, ayant les mêmes réactions que l'élastine aux différents colorants.

Pour élucider la nature du tissu calcifié, des méthodes histochimiques, histoenzymatiques et analytiques, ont été utilisées.

Après décalcification, des coupes de tissu calcifié sont mises en contact avec la trypsine et l'élastase. La matrice calcinosique a été digérée par ces enzymes ; elle est donc formée en grande partie par des protéines. La même expérience est faite avec la collagénase : elle reste sans effet sur la matrice. Ainsi, la matrice ne contient que très peu de collagène ou pas du tout. Par contre, les analyses chimiques montrent que cette matrice est formée en grande partie par du collagène, contenant un taux élevé d'hydroxyproline. Il apparaît ainsi que la matrice est bien formée par du collagène, mais par un collagène dénaturé, puisqu'il a perdu ses propriétés enzymatiques. D'ailleurs, un collagène dénaturé artificiellement par acétylation, par la chaleur ou par les salycilés, se comporte pareillement. Une objection peut-être faite à ces expériences : c'est que le dépôt de calcium soit responsable de la dénaturation du collagène. LOEWI et DORLING utilisant les mêmes procédés histo-enzymatiques sur des coupes d'os normal après décalcification, démontrent que la matrice calcaffine de l'os est attaquée par la collagénase, sans être attaquée par la trypsine ni l'élastase. Donc, elle est formée par du collagène et la calcification n'a pas changé ses qualités enzymatiques.

En conclusion, on peut dire que la matrice calcinosique est formée par du collagène, mais un collagène altéré, bien que la microscopie optique n'ait pas démontré l'existence de fibres et de faisceaux collagènes dans les lésions. Les auteurs mentionnent dans leurs publications les travaux de DAVIS et collaborateurs qui démontreraient au microscope électronique l'association des cristaux d'apatite au collagène dans la calcinose.

Il serait intéressant de reprendre les travaux de LOEWI et DORLING sur d'autres cas de calcinose idiopathique et, si les résultats confirment leurs découvertes, les calcinoses pourront être définitivement intégrées dans le cadre des collagénoses.

LE CALCIUM

Le calcium déposé dans le tissu conjonctif au cours de la calcinose est formé d' "hydroxyle apatite, ainsi que le calcium de l'os. Il serait intéressant de savoir si ce calcium participe au pool calcique de l'organisme,

comme celui de l'os, c'est-à-dire de savoir si le calcium, une fois déposé au niveau des lésions, se renouvelle ou s'il est définitivement hors circuit.

Pour élucider ce problème, il serait intéressant d'utiliser le calcium 47, qui est un calcium radio-actif, ayant une durée de demie vie de 4,7 jours. Ce calcium émet des rayons gamma pénétrants, ainsi s'il se localise à un endroit, on pourra le détecter par comptage externe. Donc, chez un malade atteint de calcinose, on pourra voir si ce calcium 47 s'est fixé au niveau des calcifications. En outre, des autoradiographies peuvent être faites sur des coupes de tissu obtenues par biopsie.

Cette méthode aura l'avantage d'éclaircir le bienfondé de certaines hypothèses :

1 - L'hypothèse de MASSE et Coll. pourra être vérifiée après administration de corticoïdes et d'un chélateur (acide ethylene-diamine-tatra-acetique en abrégé : E.D.T.A.). La mobilisation du calcium pourrait être contrôlée par le calcium 47. En plus, la rapidité de cette mobilisation pourrait être mesurée grâce à l'administration séparée ou conjuguée de ces deux produits.

2 - Dans le chapitre consacré à la thérapeutique, nous verrons que le résultat des traitements proposés est variable d'un malade à l'autre, surtout en ce qui concerne l'utilisation des corticoïdes et des chélateurs. Certains auteurs pensent que les échecs thérapeutiques seraient en partie imputables à l'ancienneté des lésions devenues fibreuses. Là aussi, le Ca 47 peut nous éclairer.

3 - Par ce procédé, il pourrait être vérifié si un traitement proposé est actif. En effet, si le calcium se mobilise, on pourra espérer, en continuant le traitement, d'arriver à un résultat cliniquement appréciable, et ceci peut demander un traitement de plusieurs mois, étant donné l'importance des dépôts calcaires.

4 - En détectant les localisations infra-cliniques on disposera d'un matériel de choix pour les études très poussées, puisque ces lésions seront à un stade très jeune, donc non modifiées par les réactions de l'organisme.

Nous avons proposé cette investigation à notre premier malade, qui l'a refusée. L'état général du second ne le permettait pas, et chez le troisième, il était trop tard, puisqu'on lui avait enlevé toutes les lésions chirurgicalement.

CALCINOSES EXPERIMENTALES

On peut provoquer chez le cobaye un syndrome curieux fait de rigidité et de dépôts calcaires dans les parties molles, ressemblant à la calcinose humaine. Pour provoquer ce syndrome, des cobaye sont nourris avec un régime pauvre ou dépourvu en stigmasterol, lequel se trouve dans les légumes verts, le sucre de canne, la crème fraîche, etc... Le stigmasterol a été appelé "antistiffness factor" ou facteur anti-rigidité (LANDSBURY et Coll.).

D'autre part, SELYE a découvert un phénomène extrêmement intéressant qu'il a dénommé calciphylaxie. Des cobayes sont préparés par un traitement général de facteurs calcifiants (vitamine D ou hormone parathyroïdienne). Ensuite, une injection par voie intra-veineuse de différentes substances jouant le rôle de mordant provoquera dans les différents organes une calcification tissulaire. Selon la substance choisie, on peut provoquer la calcification élective d'un organe, par exemple le rein, le poumon, le coeur, les glandes salivaires, le pancréas, l'utérus, les voies biliaires, etc... Ces substances mordantes sont très variées et de nature différente. SELYE a pu ainsi provoquer, par des substances appropriées, chez le cobaye, une sclérodermie avec calcification sous-cutanée et une dermatomyosite.

CHIEMCHAISRI et PHILLIPS (1963) alimentent des chiens et des rats avec un repas ne contenant que 30 PPM de magnésium. Chez les chiens, ils notent l'apparition des symptômes d'une déficience magnésienne et une calcification des parties molles. L'addition de 200 PPM de fluorure prévient les calcifications sans modifier les symptômes de déficience magnésienne. Le rôle protecteur du fluorure ne semble pas être du à une modification du

calcium, phosphore et magnésium sanguins. Chez le rat aussi, ils notent l'apparition des mêmes troubles mais le fluorure ne joue plus son rôle protecteur.

Tous ces travaux expérimentaux sont très intéressants, mais ne nous éclairent pas sur l'étiopathogénie de la calcinose qui garde toujours une grande partie de son obscurité.

TRAITEMENT

Beaucoup de méthodes ont été proposées qui donnent satisfaction à certains et aucun résultat à d'autres. Il est très difficile de se faire une idée exacte sur l'effet des traitements proposés.

TRAITEMENT CHIRURGICAL

Il faut recourir au traitement chirurgical seulement dans le cas de la calcinose tumorale. Dans cette variété, il semble que l'exérèse totale de la masse calcaire donne une guérison définitive locale. Mais nous avons vu qu'elle était, en général, difficile, voire souvent impossible, ce qui expose à une récidive locale. Dans les autres variétés de la calcinose, la chirurgie ne donne pas de bons résultats, puisque les calcifications sont plus étendues et très dispersées. Les dépôts très petits et localisés ne sont pas justiciables de traitement chirurgical, parce qu'ils n'ont aucune expression clinique et ne gênent aucunement le malade. Par ailleurs, leur évolution est très lente, ne s'étendant pas beaucoup et se stabilisant en fin de compte. Si une localisation devient particulièrement gênante, et que le traitement médical n'agit pas, on pourra tenter une intervention en sachant que le risque de récidive, de fistulisation et de surinfection est important.

TRAITEMENT MEDICAL

Traitement symptômatique : il faut en user largement. Nous avons vu que les calcinoses sont, en général, asymptomatiques mais elles se compliquent parfois de poussées inflammatoires. Il faut les traiter par les

anti-inflammatoires (corticoïdes) qui donnent de très bons résultats. Les douleurs sont rares, et quand elles existent, ce sont plutôt des sensations d'inconfort. Il y a seulement un cas dans la littérature où l'importance des douleurs nécessite l'emploi des opiacés (FEARNSIDES 1916).

Traitement curatif : c'est ici que les opinions divergent.

1 - Thymoparathyroïdectomie. Elle n'est pas indiquée malgré quelques rares succès rapportés, dont celui de FONTAINE et coll. la calcinose ne relevant probablement pas d'un désordre parathyroïdien.

2 - Régime de restriction calcique, ingestion de diphosphate de sodium qui abaisserait l'absorption de calcium et phosphore dans l'intestin, utilisation de chlorure d'ammonium qui, en provoquant une acidose, favoriserait l'élimination de calcium. Toutes ces méthodes ont donné quelques rares résultats partiels et ne semblent pas être indiquées.

3 - Les corticoïdes : certains auteurs ont obtenu des résultats substantiels, tandis que d'autres n'ont observé aucune amélioration. Peut-être l'ancienneté des lésions serait-elle un facteur favorisant les échecs.

BRIGGS et ILLINGWORTH traitent une fille de 4 ans, présentant une calcinose diffuse et une dermatomyosite par l'ACTH, à raison de 20 milligrammes par jour, et avec une dose totale de 3 000 mg. Ils obtiennent une disparition presque totale des dépôts calcaires. Le même traitement, chez une fille de 13 ans, dont les calcifications dataient de dix ans, ne donne aucun résultat.

DEBRE traite une fille de 7 ans, atteinte de calcinose diffuse et dermatomyosite par l'ACTH, avec une dose totale de 4 500 mg et obtient la disparition complète des dépôts. Par contre, DAVIS et MOE, HADIDA, KISSEL et Coll., n'obtiennent aucune amélioration chez leurs malades. Mais le cas de KISSEL et Coll. était une calcinose diffuse très ancienne.

Nous avons examiné au chapitre étiopathogénie l'hypothèse très intéressante de MASSE et coll. sur le mode d'action des corticoïdes. Selon eux, il faut associer les corticoïdes aux chélateurs pour avoir un bon résultat ; chez leur malade, ce traitement a fait disparaître presque tous les dépôts, mais chacun de ces produits administré séparément n'a donné aucun résultat (ACTH) ou peu de résultat (E.D.T.A.)

4 - Les chélateurs : l'acide éthylène-diamine-tetra-acetique ou E.D.T.A. est un acide amine synthétique, que l'on utilise sous forme de sel sodé. Avec ce traitement, certains auteurs ont obtenu de bons résultats comme DAVIS, MOE, MASSE et coll. tandis que d'autre n'ont obtenu aucune amélioration, comme FINK et BAUM, HADIDA, HERD et VAUGHA KISSEL et coll., Peut-être ici aussi, plusieurs facteurs favoriseraient l'échec thérapeutique. L'ancienneté des lésions est un de ces facteurs, probablement à cause d'une fibrose dense autour des lésions. Un deuxième facteur est sans doute l'insuffisance des doses administrées.

HERD et VAUGHAN (1964) traitent deux malades par 50 mg par kilogramme de poids d'E.D.T.A. par jour, cinq jours par semaine, pendant trois semaines. Au cours de ce traitement, l'excrétion urinaire du calcium a triplé. Une biopsie de fascia prélevée dans une région qui ne montrait pas de calcification visible à la radio, mais qui était présente à l'examen microscopique, montrait que le taux de dépôt était descendu à 30 % après le traitement. Le taux de calcium tissulaire de la peau et des fibres musculaires avoisinant n'avait pas changé pendant le traitement. Les malades de HERD et VAUGHAN n'ont pas montré de régression de leurs dépôts calcaires, ni cliniquement, ni radiologiquement. Nous voyons donc que malgré l'effet thérapeutique positif du produit, la radiographie ne montrait aucune amélioration. Ces doses sont, à notre sens, vraisemblablement insuffisantes. Ainsi, le malade de HADIDA n'a reçu que dix jours de traitement, à raison de 800 mg par jour, soit 8 grammes au total, de produit, tandis que le malade de MASSE et coll., qui a guéri après traitement, avait reçu 55 grammes. Le schéma thérapeutique utilisé généralement est de trois cures d'une semaine. On administre 50 mg par kilog de poids par jour, pendant cinq jours, ce qui fait en tout quinze jours de traitement. Or, en prenant un enfant de 20 kg, au début de sa

maladie, quand il ne présente que très peu de calcium précipité dans les tissus, on lui administre au total 15 g de E.D.T.A. Quelques temps après, quand son état général s'est détérioré, qu'il a perdu par exemple 5 kg, mais qui, parallélement, augmente ses dépôts de dix fois ou plus, on lui administre seulement 11 g de produit, ce qui revient à dire qu'on lui a administré pour une unité de calcium donnée, une dose de E.D.T.A. quinze fois plus petite. Voilà pourquoi nous pensons que ce schéma thérapeutique n'est pas adéquat et qu'il faudrait administrer le produit en fixant la dose totale par rapport à l'importance des calcifications et non pas par rapport au poids du patient.

CLARK (N.E.) CLARK (C.N.) et MOSHER, pensent qu'il faut donner cinq grammes de E.D.T.A. par jour, en perfusion, pendant une centaine de jours, par cures discontinues, par exemple, trois semaines de traitement, deux ou trois semaines de repos. Enfin, nous avons vu qu'il est préférable de l'associer à l'A.C.T.H. à raison de 100 mg par jour. Certes, ce traitement énergique n'est pas dépourvu d'incidents. Le plus important est l'intolérance veineuse en aval de l'aiguille quand le produit n'est pas encore suffisamment dilué dans le sang. De plus, des nausées sont observées chez les malades traités depuis longtemps. Enfin il existe parfois des éruptions toxiques, cutanées et muqueuses. La vitamine B 12, l'acide folique, la pyridoxyne, etc..., diminuent beaucoup en fréquence et en intensité, ces réactions toxiques.

OBSERVATION N° 1.

Madame FAU..., âgée de 72 ans, entre dans le Service au mois de juin 1964, pour une poussée hydarthrodiale du genou gauche.

HISTOIRE DE LA MALADIE

Elle commence en 1943 par l'apparition d'un syndrome de Raynaud ayant débuté aux extrémités des membres inférieurs et s'étant étendue ultérieurement aux membres supérieurs.

C'est environ un à deux ans après le début de ce syndrome, qu'apparurent progressivement au niveau de la pulpe des doigts, des indurations sous-cutanées, sous forme de petits nodules de la taille d'un grain de plomb. Ces indurations étaient légèrement douloureuses à la pression.

Depuis cette date, la maladie évolue lentement, et de temps en temps, un des nodules se fistulise à la peau, laissant s'écouler une matière blanchâtre et patêuse. La fistulisation fait disparaître la douleur à la pression et quand un nodule gêne beaucoup la malade, elle l'ouvre avec une aiguille, amenant ainsi une sédation rapide de la douleur. De 1945 à 1965, les concrétions calcaires intéressent les quatre premiers doigts de la main gauche. Actuellement, des nodules apparaissent au niveau du cinquième doigt.

EXAMEN CLINIQUE

Au niveau de la face palmaire des doigts, se voient de multiples nodules sous-cutanés, de couleur blanc jaunâtre. A la palpation, ces

nodules sont durs, irréguliers, certains sont situés immédiatement sous la peau, d'autres plus profondément.

Il n'existe aucun signe de sclérodermie au niveau des doigts. Par ailleurs, quelques angiomes stellaires sont trouvés sur les ailes du nez, les joues et le voile du palais.

Du point de vue articulaire, il est noté une augmentation de volume du genou gauche avec choc rotulien et signe du rabot. Il n'y a pas d'augmentation de la chaleur locale.

EXAMENS BIOLOGIQUES

La numération et la formule sanguine sont normales, de même que la calcémie, la phorphorémie, la calciurie et la phosphaturie. La réaction de Waaler-rose et le test au Latex sont négatifs. Les seules anomalies biologiques consistant en une vitesse de sédimentation toujours élevée (70 mm à la première heure) et une hyper α_2 globulinémie avec un chiffre normal des protides totaux.

LA RADIOGRAPHIE (Fig. 1)

La radiographie des deux mains montre des petites opacités arrondies, denses et homogènes, de la taille d'un grain de plomb, qui se réunissent pour former des masses muriformes. Elles sont situées au niveau des phalanges (Fig. 1).

Par ailleurs, on découvre des images radiologiques de chondrocalcinose articulaire au niveau du genou gauche, des deux épaules et de la symphyse pubienne.

TRAITEMENT

La malade, au cours de vingt ans d'évolution, n'a pas eu de traitement spécifique à proprement parler. Un essai thérapeutique par application locale d'E.D.T.A. (acide ethylene-diamine-tetra-acetique sous forme de sel sodique) en pommade n'a donné aucun résultat.

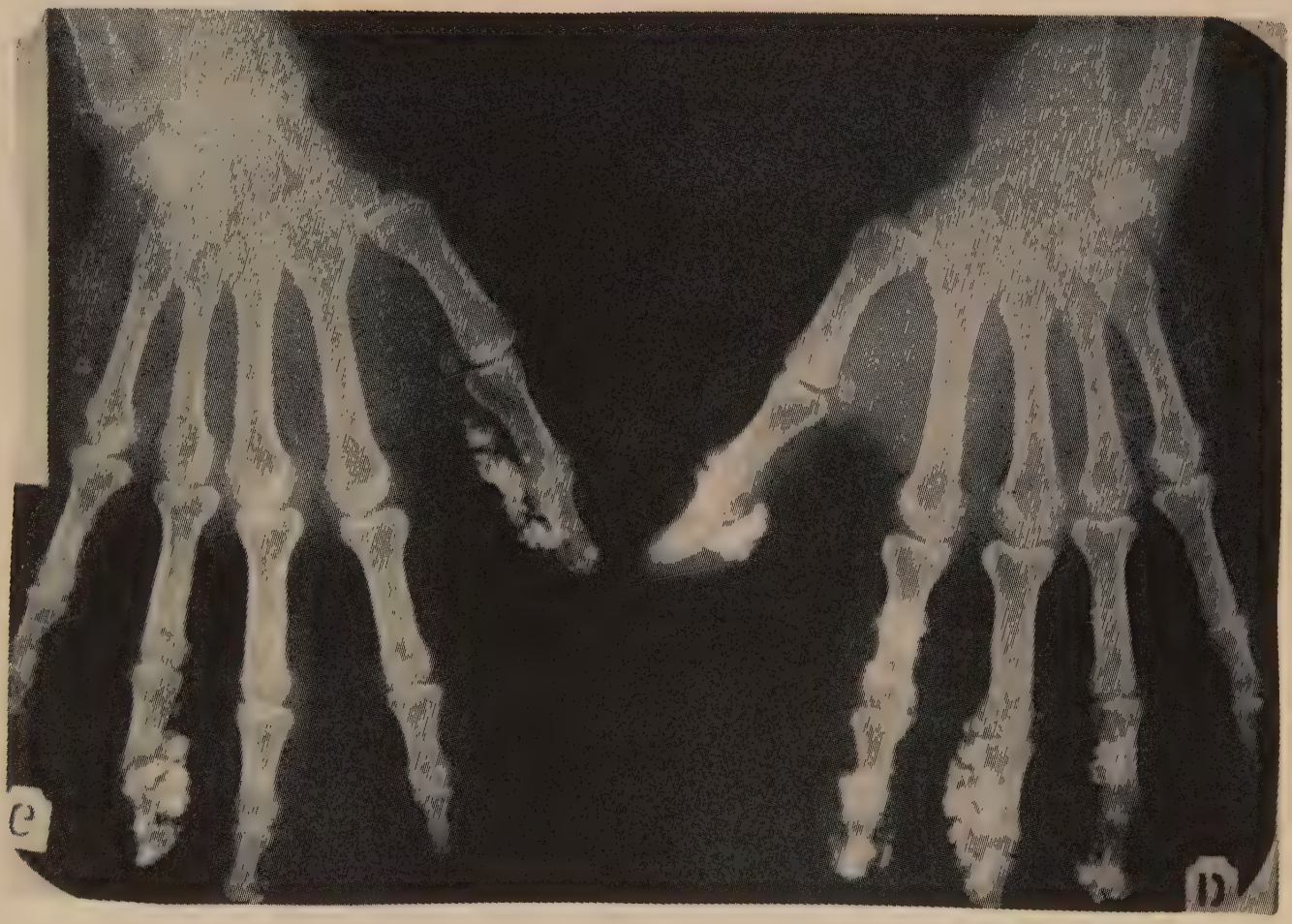

Fig. 1

Devant l'ancienneté des lésions, leur extension extrêmement lente et le peu de gêne qu'elles entraînent, nous nous sommes abstenus d'instituer un traitement spécifique qui, pour être énergique et peut-être efficace, aurait necessité une hospitalisation de longue durée et le risque de voir survenir des accidents secondaires (E.D.T.A. en perfusion et A.C.T.H. par voie intra-musculaire).

DISCUSSION

Cette observation est un cas typique de calcinose circonscrite. L'installation de la maladie a été précédée par un syndrome de Raynaud, ce qui est très fréquent dans les calcinoses. L'âge de la survenue de la maladie (54 ans), ainsi que le sexe (féminin) est typique. Enfin, son évolution extrêmement lente, entrecoupée d'épisodes de fistulisation, est des plus caractéristiques. Notre malade peut être classée dans la catégorie appelée par certains "calcinose idiopathique" puisqu'elle ne présente aucun trouble rappelant une collagénose. Mais, pour d'autres, il s'agit d'une calcinose comme les autres, dont la connectivité n'est pas cliniquement apparente. Nous penchons plutôt pour cette dernière hypothèse pour les raisons vues plus haut. Ainsi sera expliquée l'origine de la vitesse de sédimentation de notre malade qui était toujours accélérée, sans qu'il existe une cause apparente. En plus chez la malade, l'électrophorèse des protides montrait une élévation des α_2 globulines. Cette anomalie aussi serait expliquée si nous acceptons que la calcinose circonscrite de notre malade a pour origine une altération du tissu conjonctif non apparente cliniquement. D'ailleurs, pour certains auteurs, le syndrome de Raynaud dans ce cas équivaut à une collagénose.

Par ailleurs, chez notre malade, existe une chondrocalcinose articulaire diffuse. A notre connaissance, l'association d'une calcinose et d'une chondrocalcinose articulaire diffuse n'a jamais été signalée dans la littérature. Existe-t-il une corrélation entre les deux maladies. Il est difficile d'y répondre dans l'état actuel de nos connaissances. Les deux maladies se caractérisent par le dépôt des sels de calcium au niveau des tissus, pour l'un le tissu conjonctif, pour l'autre, le tissu cartilagineux. Il existe une différence essentielle entre les deux : dans la calcinose, le sel de calcium déposé est formé de l'hydroxyle apatite, dans la chondrocalcinose articulaire diffuse, le sel de calcium déposé est formé par du pyrophosphate de calcium.

OBSERVATION N° 2.

Monsieur TR..., Roger, 51 ans, est admis dans le Service le 29 janvier 1965, pour une limitation légèrement douloureuse des mouvements du membre inférieur droit. La limitation intéresse la flexion de la cuisse sur le bassin et la flexion du genou. La douleur est très modérée, elle siège au niveau du tiers moyen de la face postérieure de la cuisse droite. Le début de ces troubles remonte à un mois et l'évolution a été progressive. Aucun traumatisme n'a précédé le début de la maladie.

EXAMEN CLINIQUE

Le malade a une taille de 1,50 m et son poids ne dépasse pas 47 kilogs. Son aspect dénutri évoque un éthylisme chronique.

Au niveau de la cuisse droite, on palpe sous les téguments des plaques dures, irrégulières, bosselées, qui suivent grossièrement les faisceaux musculaires du quadriceps et infiltrent la région sus-rotulienne. Il en est de même au niveau de la cuisse gauche, mais il existe en plus une traînée plus dure soulignant le fascia lata. Ces plaques sont, dans l'ensemble, très superficielles et paraissent infiltrer surtout les aponévroses et le tissu cellulaire sous-cutané, mais il existe aussi des masses plus profondes qui semblent être intra-musculaires, en particulier à la partie supérieure de la cuisse droite. La palpation de ces plaques est indolore et l'on parvient à les casser avec un craquement, sans que cela soit pénible pour le malade.

L'examen neurologique est normal, ainsi que l'examen électrique des membres inférieurs. Par contre, l'électromyogramme montre quelques petites anomalies pouvant évoquer selon les neurologues un processus myogène.

La palpation de l'abdomen objective une hépatomégalie et une splénomégalie en rapport avec l'éthylisme du malade.

EXAMENS BIOLOGIQUES

La numération, la formule sanguine et la vitesse de sédimentation sont normales. La calcémie et la phosphorémie sont dans les limites de la normale, ainsi que l'urée sanguine. L'électrophorèse des protides montre une légère augmentation des α_1 globuline (4 grammes par litre).

Par contre, la calciurie des 24 heures est abaissée : 52, 38, 68 mg/24 h) la clearance de l'urée est abaissée (28 ml/minute et 32 ml/minute), ainsi que celle de la créatinine (64, 75, 88, 92, 110, 77 et 61 ml/minute).

EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE

Pas de calcification cornéenne, ni de calcification cristalinienne.

EXAMENS RADIOLOGIQUES (Fig. 2 et 3)

Très importantes opacités des parties molles au niveau des deux cuisses, parallèles à l'axe du membre. Ces opacités sont formées par de petites masses opaques et très denses, de la taille d'un grain de plomb. Ces grains, en très grand nombre, sont accolés les uns aux autres, formant des masses en plaques et, par endroit, en coulée.

BIOPSIE

Existence de masses calcaires au niveau de l'aponévrose et entre les travées musculaires. Les fibres musculaires ne sont pas calcifiées.

Fig 2

Fig. 3

TRAITEMENT

Au moment d'entreprendre le traitement, il a été découvert chez le malade un cancer de la base de la langue, avec métastase ganglionnaire qui nécessita un traitement énergique par la cobaltothérapie. A la suite de ce traitement, l'état général du malade se détériora très vite.

Le traitement de la calcinose par les chélateurs à dose active étant agressif, nous avons été obligés de l'ajourner.

DISCUSSION

Cette observation est un cas de calcinose diffuse assez typique. On est surtout frappé par l'absence de troubles fonctionnels au cours de l'évolution de la maladie. Comme nous l'avons vu sur les clichés radiographiques, l'importance des dépôts calcaires font présumer que le début de la maladie doit remonter à plusieurs années sans que le malade ne s'en soit rendu compte. Les douleurs légères que le malade accusait un mois avant de consulter dans le Service de notre Maître, Monsieur BLOCH-MICHEL, étaient dues sûrement à une poussée inflammatoire d'ailleurs disparue depuis quelques mois. La seule particularité de cette observation réside dans la découverte d'une légère insuffisance rénale, le bilan phosphocalcique du sang étant normal, ainsi que l'azotémie, le seul stigmate de cette insuffisance rénale est l'abaissement des clearances de l'urée, de la créatinine. Normalement, la découverte d'une insuffisance rénale doit faire fortement douter du diagnostic de calcinose et pencher pour la calcification métastatique. Mais, notre malade ne présentait aucune des calcifications viscérales qui sont la règle dans les calcifications métastatiques. Nous pensons qu'il s'agit, dans le cas de cette obsvation, de l'association accidentelle de deux maladies différentes à savoir une calcinose et une insuffisance rénale. D'ailleurs, la discrétion de l'insuffisance rénale fait penser qu'elle doit être récente, tandis que le début de la calcification remonte, ainsi que nous l'avons vu, à plusieurs années. L'anomalie découverte à l'électromyogramme du malade s'explique par l'étouffement des fibres musculaires causé par la calcification du tissu conjonctif interstitiel du muscle. Ceci est une complication tardive de la maladie. Par ailleurs, ne trouvant aucun signe clinique d'une

collagénose, ce cas peut être classé dans le groupe des calcinoses idiopathiques. Mais il peut être aussi classé dans les formes bénignes et frustes, n'ayant pas une collagénose cliniquement apparente, mais qui s'exprimerait par la légère perturbation de l'électrophorèse.

OBSERVATION N° 3.

Monsieur AN..., âgé de 67 ans, remarque à la suite d'un choc au niveau de la loge antéro-externe de la jambe droite, l'apparition progressive de douleurs localisées à ce niveau accompagnées de rougeur et de chaleur. En quelques jours, ces phénomènes aboutissent à une fistulisation de la peau, laissant sourdre, au dire du malade "du pus blanchâtre". Au bout de trois semaines, la fistule ne se fermant pas, il consulte son médecin qui constate une fistule de la peau au tiers moyen de la loge antéro-externe de la jambe, infectée, et laissant échapper du pus mélangé avec des matières blanchâtres. A la palpation, de la jambe, il découvre des masses dures, irrégulières, bosselées, en plaques, de position assez superficielle et s'étendant à la totalité de la loge antéro-externe.

ANTECEDENTS

En 1916, blessure de guerre rétro-fémorale sus-condylienne droite, entraînant une paralysie du nerf sciatique poplité externe.

EXAMEN RADIOGRAPHIQUE (Fig. 4)

On constate à peu près les mêmes images que dans le cas précédent, mais siégeant ici au niveau de la jambe droite. Les calcifications s'étendent très loin et envahissent le pied. Sur le cliché de profil, la fistule est visible sous forme d'une opacité, à la jonction du tiers moyen et du tiers inférieur de la jambe.

Fig 4

EXAMEN ANATOMO-PATHOLOGIQUE

Les fragments soumis à l'examen sont formés par des masses de tissu conjonctif scléreux, souvent fibro-hyalin très dense, avec une importante surcharge calcaire, sous forme de masses calcifiées plus ou moins volumineuses. Il n'existe pas de véritables ossifications. Tout ce tissu est pratiquement dépourvu de cellules vivantes et les fibres musculaires ne sont plus reconnaissables.

TRAITEMENT

Le malade est adressé au chirurgien qui enlève toute la loge antéro-externe de la jambe droite. C'est alors que nous voyons le malade. Son état est satisfaisant et la cicatrisation est bonne. Cette opération, mutilante en soi-même, n'a pas modifié le problème fonctionnel du malade, puisqu'il était déjà atteint d'une paralysie du sciatique poplité externe.

DISCUSSION

L'observation n° 3 est aussi une calcinose universalis. Nous voyons, comme pour le cas précédent, l'absence totale de troubles fonctionnels, en particulier la douleur. La maladie n'a attiré l'attention du malade que par la survenue d'une complication (la fistulisation) qu'il attribue non à la calcinose, mais à son traumatisme. On peut évidemment lui attribuer le rôle de facteur déclenchant, mais il est probable que le traumatisme n'a fait qu'accélérer le processus en provoquant une réaction inflammatoire autour des masses calcaires. Du point de vue diagnostique, nous pouvons éliminer l'origine neurologique, d'abord parce que les calcifications s'étendent au pied en débordant le territoire du nerf sciatique poplité externe paralysé, ensuite parce que dans ces cas, ce n'est pas une calcification qu'on constate, mais une ossification. Les calcifications sur tissu nécrosé peuvent être aussi éliminées, le malade n'ayant aucune raison d'en faire, et surtout une nécrose d'une telle étendue ne passerait sûrement pas inaperçue. Enfin, l'examen anatomo-pathologique de la pièce opératoire est typique de la calcinose. L'atteinte des fibres musculaires s'explique par la densité des calcifications qui les étouffent littéralement, et aussi par l'atteinte nerveuse ancienne.

CONCLUSIONS

La calcinose est un syndrome anatomo-clinique, caractérisé par des dépôts de sel calcaire s'effectuant sous forme d'hydroxy-apatite dans le tissu conjonctif sous-cutané, surtout au niveau des membres.

Très pauvre en expression clinique, la calcinose est reconnue devant la survenue de masses sous-cutanées, en général indolores. D'autres fois, elle est découverte lors d'un examen radiologique systématique ou à l'occasion d'une de ses complications, notamment la fistulisation cutanée.

La calcinose se présente sous trois formes cliniques :

- La calcinose circonscrite s'individualise par la localisation des dépôts calcaires au niveau des doigts et parfois autour des grosses articulations des membres. L'évolution est, dans la majorité des cas, lente et bénigne, pouvant s'étaler sur des dizaines d'années.

- La calcinose diffuse se caractérise par des dépôts calcaires plus importants, envahissant les membres et les aires péri-articulaires. D'évolution aiguë, subaiguë ou chronique, son pronostic est plus sévère que celui de la calcinose circonscrite, tant au point de vue fonctionnel que vital.

- Dans la calcinose tumorale, des masses calcaires volumineuses, pseudo-tumorales, apparaissent en général rapidement, pouvant atteindre 10 à 15 centimètres de diamètre.

Les calcinoses circonscrites et diffuses s'accompagnent souvent d'une connectivite, essentiellement la sclérodermie et la dermatomyosite, plus rarement le lupus et la maladie de Weber-Christian. Certains auteurs distinguent des formes idiopathiques et des calcinoses secondaires à des maladies du collagène. D'autres pensent que la calcinose est toujours provoqué par une connectivite, tantôt manifeste, tantôt inapparente. Divers travaux montrent d'ailleurs que le substratum histo-chimique et histo-enzymatique est identique dans les deux cas. L'étude de la littérature montre qu'en pratique, la distinction entre les deux formes demeure importante. En effet, les calcinoses idiopathiques évoluent lentement, sans entraîner d'altération de l'état général et sans mettre en danger le pronostic vital. En revanche, dans les calcinoses secondaires à des connectivites cliniquement apparentes, le pronostic est fonction de la tendance évolutive parfois sévère, de la maladie de collagène en cause.

Contrairement aux formes circonscrites et diffuses, les calcinoses tumorales ne s'accompagnent pas de connectivite. Cette variété s'individualise en outre par le fait qu'elle frappe, dans plus de la moitié des cas, des sujets de race noire. Peut-être est-elle le fait d'une erreur innée du métabolisme et d'anomalies de la membrane nucléaire interne des cellules au niveau des lésions, qui ont été récemment décrites.

Le traitement classique des calcinoses utilise les chélateurs et les corticoïdes, avec des résultats inconstants. Nous pensons qu'en ce qui concerne les chélateurs, il convient d'utiliser des doses d'autant plus importantes que les lésions sont plus étendues. Sans doute, les épreuves au calcium marqué permettront de voir si les précipitations calcaires font, ou non, partie du fond commun calcique et dans ces conditions, de limiter l'emploi des chélateurs aux cas où les précipités calcaires semblent mobilisables.

ooOoo

Vu, le Président de Thèse :

Florian DELBARRE

Vu, le Doyen de la Faculté :

Georges BROUET

Vu et Permis d'Imprimer

le Recteur de l'Académie de Paris

Jean ROCHE.

BIBLIOGRAPHIE

ALLENDE (G.), SEGURA (A.D.)

Calcinosis ; 2 cases
Rev. Ortop. y Traumatol. ; 22, 132-138, jan. 53.

ANNAMUNTHODO (H)

Calcinosis
Am. J. Surg., ; 99, 951-955, 1960.

APPELMANS (R), CARDOEN (C.)

Syndrom of "Calcinosis"
Rev. Belge Path. et Med. Exper. ; 21, 37-51, Sept. 1951.

ARENDT (E.C.), PATTEE (C.J.), MITCHELLE (H.S.)

Calcinosis universalis
Canad. M.A.J. ; 73, 269-272, 1955.

ASHMARIN IUIA et Al.

Weber Christian Disease with subcutaneous calcinosis
Vestn Derm Vener 38, 73-75, Sept. 1964.

ATKINSON (FRB), WEBER (F.P.)

Cutaneous and subcutaneous calcinosis
Brit. J. Dermat. , 50, 267-310, 1938.

BARR (D.P.)

Pathological calcifications
Physiol. Rev. ; 12, 593, 1932.

BARTON (D.L.), REEVES (R.J.)

Tumoral calcinosis ; report of 3 cases and review of the literature.
Am. J. Roentgenol. ; 86, 351-358, 1961.

BASCH (G) et al.

Bull. et mem. Soc. Med. Hoh. Paris ; 50, 516, 1934.

BAUER (W), MARBLE (A) and BENNETT (G.A.)

Further studies in case of calcification of subcutaneous tissue in child
Am. J.M. Sc., 182, 237-251, 1931.

BOLAM (M)

Calcinosis, with report of case of calcinosis universalis
Brit. J. Drmat., 47, 340-351, 1935.

BRIGGS (J.N.), ILLINGWORTH (R.S.)

Calcinosis universalis treated with adrenocorticotropic hormone and cortisone (adrenocortical preparation)
Lancet ; 2, 800-802 Oct. 1952.

CARDOEN (G)

Syndrom of calcinosis ; 3 cases
Acta chir. Belge ; 50, 545-562 Nov. 1951.

CHIEMCHAISRI (Y) et al.

Effect of dietary flourid upon the magnesium calcinosis syndrome.
J. Nutr. ; 81, 307-311, Dec. 1963.

CLARK (C.N.), CLARK (N.E.), MOSHER (R.E.)

In vivo, dissolution of metastatic calcium (by versene), approach too atherosclerosis.
Am. J.M. Sc. ; 229, 142-149, Fev. 1955.

COLE (W.R.)

Calcinosis ; a general review and discussion of its relationship to Raynaud's disease ans scleroderma
Guy's Hosp. Rep. ; 102 56, 1953.

COMROE (B.I.), CHAMBERLIN (G.W.), et SUNDERMAN (F.W.)

Interstitiel calcinosis ; repport of the case and review of literature.
Am. J. Roentgenol, 41, 749-757, 1939.

CORNBLEET (T), REED (C.I.), REED (B.P.)

X ray diffraction studies in calcinosis
J. Invest. Dermat. ; 13, 171-174, 1949.

CURTIS (A.C.)

Role of calcium in soft tissu calcification
Nebraska Med. J. : 73, 359-362, Nov. 1952.

CURTIS (L.E.) FELLER (A.E.)

Hyperparathyroïdism with calcinosis and secondary to renal disease
Am. Int. Med. 17, 1005-1014, 1942.

DAVIS (H), MOE (P.J.)

Favorable response of calcinosis universalis to edathamil disodium.
Pediatrics ; 24, 780-785, Nov. 1959.

DEBRE (R), MOZZICONACCI (P), RIVRON (J), GOULON (M)

Dermatomyositis with slow development and calcifications efficacy of adrenocorticotropic hormone in case
Archi. Franc. Pediatr. ; 10, 619-626, 1953.

DIEUDONNE (J.M.), VEILLEUX (R.), SELYE (H.)

Calciphylaxie.
Press. Med. ; 70, 1068-1070, Mai 1962.

DOUGLAS (A.H.), RANDEL (W.H.) Jr.

Case of scleroderma and calcinosis cirumscripta
New York J. Med. ; 53, 87-89, Jan. 1953.

DUKES (R.E.), SWAFFORD (T.D.)

Calcinosis cutis ; report of a case in a child
Illinois Med. J. ; 117, 381-384, Juin 1960.

EISENBERG (E), BARTHOLOW (P.V. Jr).

Reversible calcinosis cutis, calciphylaxis in man
New. Eng. J. Med. ; 268, 1216-1220, Mai 1963.

EPSTEIN (E.)

Idiopathic calcinosis cutis : review with report of two cases.
Areb. Dermat. et Syph., 34, 367-377, 1936.

FAY (F.R.)

Calcinosis circumscripta, with report of a case
M.J. Australia ; 2, 33 0-332, Août 1950.

FEUER (S.G.), FLIEGEL (O)

Acute soft tissue calcinosis
Arch. Phys. Med. ; 42, 492-497, Juill. 1961.

FINK (C.W.), BAUM (J)

Tretment of calcinosis universalis with chelating agent
Amer. J. Dis. Child. ; 105, 390-392, Avril 1963.

FLIEGEL (O)

On a cute soft tissue calcinosis
Bull. hosp. Joint dis. 24, 246-251, 1964.

FONTAIN (R), FRANK (P), STOLL (G), et WILHEIM-MATHIS (L)

A propos d'une observation de calcinose tumorale très améliorée par une thymo-parathyroïdectomie, étude, du bilan calcique à minima.
Semaine Hôp. Paris ; 28, 1211-1218, 1952.

GARDIKAS (C), HADJIOUANNOO (J)

A case of extensive interstitial calcinosis
Brit. Med. J., 5261, 1196-1197, Nov. 1961.

HADIDA (E), TIMSIT (E)

Dermatomyositis with diffuse calcinosis
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. ; 68, 792-795, 1961.

HADIDA et al.

Thibierge-Weissenbach syndrom
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. 71, 410-441, May-Juin 64.

HALPER (H)

Calcinosis with description of case calcinosis circumscripta
Brit. J. Radiol. ; 25, 584-588, 1952.

HAMILTON (A.R.)

Calcinosis
J. Bone and joint surg. 33, 572-577, 1951.

HERD (J.K.) et al.

Calcinosis universalis complicating dermatomyositis. It's treatment with Na2 EDTA. Report of two cases in children
Arthritis Rheum. , 7, 259-271, 1964.

HILBISH (T.F.), BARTTER (F.C.)

Roentgen findings in abnormal deposition of calcium in tissues.
Amer. J. Roengenol ; 87, 1128-1139, 1962.

HOWARD (J.E.)

J. Bone and Joint Surg. 33-A, 801, 1951.

INCLAN (A)

Tumoral calcinosis
J.A.M.A. ; 121, 490-495

INGRAM (M.D.) Jr.

Calcinosis in scleroderma
Am. J. Roentgenol., Rod. Therahy and Nucbar Med., 68, 918-921, 1952.

JOHNSTON (M.E.), DURBIN (P.W.), ASLING (C.W.)

Correlation of histochemical, autoradiographie and micro-adiographic demonstrations of tissue calcifications
J. Histochem. Cytochem. ; 9, 30-37 1961.

JOHNSON (W.C.) et al.

Histochemistry of the acide mucopolysaccharides in cutaneous calcification
J. Invest. Derm. 42, 215-224, 1964.

JOHSON (W.C.) et al.

Expermental cutaneous calcinosis ; a histopathologic and histo-chemical study.
J. Invest. Derm. 43, 453-466, Dec. 1964.

KABIR (D.I.) et al.

Chronic L.E.D. and calcinosis cutis
Arch. Derm. (Chicago), 92, 328-330, Sept. 1965.

KILBURN (P)

Calcinosis, a review with report of 4 cases
Postgrad M.J. Lond. ; 33 9385), 55-560 1957.

KISSEL (P), HARTEMANN (P), PETIT (J), WEILLER (H)

Generalized interstitial calcinosis of chronic evolution (case)
Ann. Med. Nancy ; 2, 379-387, 1963.

KLEIN (R), HARRIS (S.B.)

Treatment of scleroderma, sclerodactylia, and calcinosis by chelation (E.D.T.A. Versene)
Am. J. Med., 19, 798-807, 1955.

LAFFERTY (F.W.) REYNOLDS (E.S.), PEARSON (O.H.)

Tumoral calcinosis. a metaboliq disease of absuse etiology
Am. J. Med. 38, 105-118, 1965.

LAGROT (F), GRECO (J), NATOINE (G)

Generalized calcinosis
Pediatrie ; 15, 75-77, 1960.

LANGMEAD (F.S.)

Arch. Pediatr. 40, 112, 1923.

LANSBURGY (J), SMITH (L.W.), WULZEN (R), VAN WAGTENDONK (W.J.)

Relation of "Anti Stiffness factor" to collagen diseases and calcinosis.
Ann. Rheum. Dis. ; 9, 97-107, 1950.

LECKERT (J.T.), Mc HARDY (R.J.), Mc HARDY (G.G.)

Edathamil (EDTA) therapy of interstitial calcinosis
Southern Med. J. ; 53, 728-731, 1960.

LEISTYNA (J.A.) et al.

Interstitial calcinosis, report of a case and a review of the literature.
Amer. J. Dis. Child. ; 107, 96-101, 1964.

LENG-LEVY (J.), DAVID-CHAUSSE (J), TEXIER (L), SERRES (A), BIESSY (R)

Forme atypique de calcinose interstitielle
J. Med. Bordeaux ; 135, 585-590, 1958.

LERICHE (R.), JUNG (A)

Thymectomie et parathyroïdectomie pour dystrophie de croissance de type gracilité avec calcinose généralisée.
Presse Med. ; 46, 809-811, 1938.

LOEWI (G) et al.

Calcinosis, histological and chemical analysis
Ann. Rheum. Dis. ; 23, 272-279. 1964.

MADISON (M.S.)

Calcinosis interstitialis circumscripta (review and case report)
West Virginia M.J. ; 46, 88-93, 1950.

MASSE (L), ROUSSEAU (M), MASSE (Cl), CHASSAIGNE (J.P.), MESNIER (F)

La calcinose interstitielle diffuse (à propos d'un cas)
Presse Med. ; 69, 1384-1387, 1961.

MERKLEN (F.P.), BLOCH-MICHEL (H), COPHIGNON (J)

Calcinose cutanée avec ulcère de jambe
Bull. Soc. Franc. Derm. Syph. ; 63, 442-444, 1956.

MOORE (M.Jr.), CLARKE (C.L.)

Extreme calcinosis interstitialis ; case
South K.J. ; 43, 861-863, 1950.

MOSS (M.J.) et al.

Experimental cutaneous calcinosis
Arch. Path (Chicago) ; 78, 127-133, 1964.

MULLER (S.A.), BRUNSTING (L.A.), WINKELMANN

Calcinosis cutis ; its relationship to scleroderma
Arch. Dermat. , 80. 15-21, 1959.

MULLER (S.A.), BRUNSTING (L.A.), WEINKELMANN

Calcinosis in dermatomyositis
Arch. Dermat., ; 79, 669-673, 1959.

OOSTHUIZEN (S.F.), LEROUX (P), WET (As De)

Calcinosis universalis : type Lipocalcinogranulomatosis
Brit. J. Rsdiol., 23, 598-600, 1950.

PALMER (P.E.)

Tumoral calcinosis
Brit. J. Radiol. ; 31, 104-105, 1958.

PERRAS (E)

Generalized subcutaneous calcinosis
Union Med. Canada ; 81, 941-943, 1952.

PETERS (J.H.), HORN (R.H.), GREENMAN (L)

Idiopatic calcinosis universalis cutis without disability
Ann. Int. Med. ; 32, 138-145, 1950.

PLITMAN (G.I.), GENDEL (B.R.)

Idiopatic calcinosis circumscripta
Am. J. Med. ; 11, 267-269, 1951.

POLLOCK (G.A.)

Calcinosis universalis
Brit. M.J. ; 5083, 1339-1340, 1958.

RAE (J)

Case of calcinosis cutis associated With Raynaud's disease
Med. J. Australia ; 2, 336-1950.

ROPER (A)

Tumoral calcinosis
Cent. Afri. J. Med. ; 10, 107, 1964.

ROTHSTEIN (J.L.), WELT (S)

Calcinosis universalis and calcinosis circumscripta in infancy and in childhood
Am. J. Dis. Child. 52, 368-422, 1936.

SADLER (J.E.)

Calcinosis in the newborn (case report)
W. Virginia Med. J.; 55, 401-402, 1959.

SANDER

Calcinosis interstitialis in Raynaud's disease
Deut. Gesundhwes ; 11, 1378-1384, 1956.

SAWWAF (W) et al.

Example of a generalized interstitial calcinosis
Rev. Med. Moyen Orient ; 21, 49-52, 1964.

SCOTT (R.B.), De LILLY (M.R.)

Idiopathic calcinos universalis ; case in children treated with corticotrophin (adrenocorticotropic hormon) and cortisone (adrenocortical preparation)
A.M.A.J. Dis. Child. ; 87, 55-62, 1954.

SELYE (H)

Calciphylaxie.
1 volume Chicago, 1962, Univ. Chicago, Press. Ed.

SELYE (H), ADRIAN MARIE, SISTER, JEAN (P)

Systemic and topical factors involved in the production of experimental cutaneous calcinosis.
J. Invest. Derm. ; 37, 7-12, 1961.

SEZE (S. de), RYCKWAERT

Calcinoses idiopatiques
Maladies osteo articulaires, Ed. Flammarion, 1964.

SOEUR (R)

Calcinosis universalis ; case
Acta Chir. Belg. ; 49 240-248, 1950.

SOREL, BOUISSOU, DALOUS, DEGOY

A propos de deux cas de calcinoses universalis
Arch. Franc. Pediatrie ; 21, 1121-1129, 1964.

STOREN (G)

Dermatomyositis with calcinosis universalis
Nord. Med. ; 55, 472-473, 1956.

SUNDERMAN (F.W.) Jr., SUNDERMAN (F.W.)

Interstitial calcinosis
Am. J.M. Sc. ; 234, 287-296, 1957.

TEUTSCHLAENDER (O)

Progressive lipiodocalcinosis ; diffrentiation of 2 types
Zentralbl. Allg. Path. ; 87, 1-15, 1951.

THOMSON (J.E.M.), TANNER (F.H.)

Tumoral calcinosis
J. Bone and Joint Surg. ; 31-A, 132-140, 1959.

TISDALL (F.F.), ERB (I.H.)

Am. J. Dis. Child., 27, 28, 1924.

TRAEA (G) et al.

Consideration on a case of lipocalcinogranulomatosis
Presse Med. ; 73, 543-546, 1965.

VERSE (M)

Ueber calcinosis universalis
Beitr. Path. Anat. ; 53, 212, 1912.

VITTORI (J), MOINE (D), DUMAS (M)

Calcinosis of the leg
Lyon Chir. ; 59, 259-264, 1963.

WAGTENDONK (W.J. Van), FREED (A.M.), BALLOU (C.A.)

A dietary factor essetial for guinea pigs
Arch. Biochem ; 5, 329, 1944.

WALLACE (H.J.)

Calcinosis cutis, old dermatomyositis
Proc. Roy. Soc. Med. ; 57, 317-319, 1964.

WELSH (R.A.)

Unusual nucleo-cytoplasmic alterations in tumoral calcinosis
Texas Rep. Biol. Med. 24 : 365-375, 1966.

WHEELER (C.E.), CURTIS (A.C.), CAWLEY (E.P.), GREKIN (R.H.), ZHEUTLIN (B)

Soft tissue calcification with special reference to its occurrence in the collegen diseases.
Ann. Int. Med. 36, 1050-1075, 1952.

agemp
EDITIONS
40 R. Pascal
PARIS 13e
TELEPHONE
535 : 18—93
535 : 18—62